

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 243003 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **430174**

(22) Data zgłoszenia: **2019.06.07**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2020.12.14 BUP 26/2020**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.06.05 WUP 23/2023**

(51) MKP:

C08F 2/38 (2006.01)

C08F 293/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

UNIWERSYTET WARSZAWSKI, Warszawa, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ELŻBIETA MEGIEL, Legionowo, PL

JAN ROMAŃSKI, Stróże, PL

MAGDALENA FEDORCZYK, Ząbki, PL

(54) Tytuł:

Inicjator polimeryzacji rodnikowej ATRP, sposób jego syntezy oraz sposób syntezy niskodispersyjnych homopolimerów i kopolimerów blokowych z wykorzystaniem tego inicjatora

PL 243003 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest inicjator kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu ATRP (ang. *Atom Transfer Radical Polymerization*) do otrzymywania niskodispersyjnych homopolimerów i kopolimerów blokowych, w tym homopolimerów i kopolimerów termowrażliwych, sposób jego syntezy, a także zastosowanie tego inicjatora w reakcjach polimeryzacji.

Znane są polimery termowrażliwe, czyli takie, które wykazują zmianę właściwości chemicznych i fizycznych w określonej temperaturze (definiowanej jako temperatura przejścia fazowego, TPF) [*Prog. Polym. Sci.* 32 (2007) 1205]. Jednym z najintensywniej badanych polimerów termowrażliwych jest poli(N-izopropylakryloamid) PNIPAM, ponieważ jest biokompatybilny, a TPF tego polimeru jest bliska temperaturze ludzkiego ciała. Sprawia to, że materiały zawierające PNIPAM mogą znaleźć wiele zastosowań medycznych między innymi jako nośniki do kontrolowanego uwalniania leków, materiały bazowe w inżynierii tkankowej, oraz nowe nośniki w terapiach genowych [*Polymers*, 3 (2011) 1215].

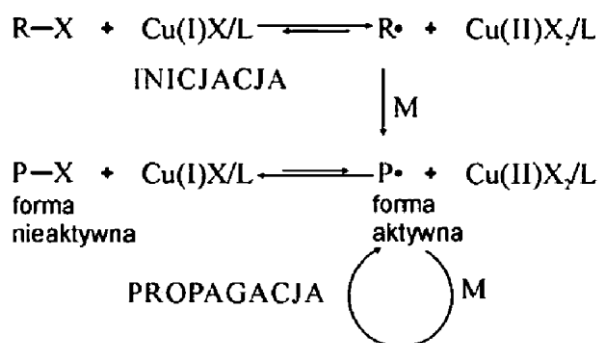
Znany jest kopolimer blokowy złożony z bloku poli(N-izopropylakryloamidu) PNIPAM i bloku poli(styrenu) PS, PNIPAM-*block*-PS, którego makrocząsteczki wykazują jednocześnie termowrażliwość ze względu na obecność bloku PNIPAM, oraz amfifilowość ze względu na obecność dwóch fragmentów o przeciwnym powinowactwie do wody: hydrofilowego bloku PNIPAM oraz hydrofobowego bloku PS. Dzięki takiej budowie, kopolimery PNIPAM-*block*-PS mają zdolność do samoorganizacji w termowrażliwe nanostruktury takie jak micelle, odwrócone micelle, liposomy i inne. Układy tego typu mogą być z powodzeniem stosowane do kontrolowanego uwalniania leków i do innych celów biomedycznych [*Prog. Polym. Sci.*, 34 (2009) 893]. Ze względu na szerokie zastosowanie PS jako materiału biokompatybilnego w hodowlach komórkowych, kopolimery PNIPAM-*block*-PS mogą znaleźć również zastosowania w tej dziedzinie.

Znane są metody kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej CRP (ang. *Controlled Radical Polymerization*) pozwalające uzyskiwać niskodispersyjne homopolimery, a także kopolimery o wąskich rozrzutach mas cząsteczkowych i dobrze zdefiniowanej architekturze, tj. kopolimery blokowe, gradientowe, gwiaździste [*Polimery*, 56 (2011) 427; „*Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques*” American Chemical Society (2012)]. Do najważniejszych technik stosowanych w polimeryzacji CRP należą polimeryzacja z zastosowaniem trwałego wolnego rodnika SFRP (ang. *Stable Free Radical Polymerization*), polimeryzacja z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha RAFT (ang. *Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization*) oraz polimeryzacja z przeniesieniem atomu ATRP (ang. *Atom Transfer Radical Polymerization*) [*Prog. Polym. Sci.* 38 (2013) 63; *Polym. Chem.* 9 (2018) 2532; *Chem. Rev.* 101 (2001) 2921]. Wśród nich, polimeryzacja ATRP jest szczególnie korzystna ze względu na jej możliwość zastosowania dla szerokiej grupy monomerów oraz możliwość uzyskiwania polimerów o bardzo wąskim rozrzucie mas cząsteczkowych (współczynnik polidispersji PDI poniżej 1,5), jak również kopolimerów o zaplanowanej architekturze tj. m.in. kopolimery blokowe.

Znana jest metoda polimeryzacji ARGET ATRP (ang. *Activators Regenerated by Electron Transfer Atom Transfer Radical Polymerization*) będąca modyfikacją metody ATRP i pozwalająca kontrolować polimeryzację z użyciem niewielkiego stężenia kompleksu katalitycznego, rzędu kilku ppm. Dzięki temu, uzyskane homopolimery i kopolimery nie wymagają pracochłonnej procedury oczyszczania z użytych materiałów katalitycznych [*Chem. Rev.* 101 (2001) 2921].

Znane jest zastosowanie polimeryzacji ATRP w otrzymywaniu PNIPAM z użyciem 2-chloropropionianu metylu lub 2-bromo izomaślanu fluoresceiny jako inicjatora polimeryzacji, oraz kompleksów katalitycznych Cu(I)X/L zawierających chlorowcowe sole miedzi(I) i ligandy L takie jak tri[(2-dimetyloamino)etylo]amina (Me₆TREN) i 1,1,4,7,7-pentametylodietylenotriamina (PMDETA), gdzie reakcję prowadzi się zwykle w rozpuszczalnikach typu izopropanol, n-propanol, metanol, etanol, dimetyloformamid (DMF), mieszanina DMF z wodą lub mieszanina dimetylosulfotlenku z wodą [*Macrom. Rapid Comm.* 25 (2004) 559; *Polymer Bulletin* 59 (2007) 195; *Macromolecules* 38 (2005) 5937]. Największy rozrzut mas cząsteczkowych i najwyższe stopnie konwersji monomeru uzyskuje się przy zastosowaniu izopropanolu jako rozpuszczalnika, Me₆TREN jako liganda kompleksującego i 2-chloropropionianu metylu jako inicjatora [*Macromolecules*, 38 (2005) 5937]. Niestety, zastosowanie 2-chloropropionianu metylu jako inicjatora polimeryzacji ATRP nie pozwala na dalszą modyfikację uzyskanego łańcucha polimerowego ze względu na brak możliwości modyfikacji grupy końcowej, umożliwiającej nadbudowanie drugiego bloku w tej samej cząsteczce; który zbudowany byłby z monomeru o mniejszej aktywności w ATRP niż NIPAM np. styrenu.

Wybór właściwego inicjatora reakcji ATRP jest kluczowy dla osiągnięcia satysfakcjonujących rezultatów. W przeciwieństwie do klasycznej polimeryzacji rodnikowej, inicjator R-X nie tylko jest źródłem rodnika inicjującego R[•] (alkilowego lub alkiloaromatycznego), ale również terminalnej grupy kończącej łańcuch polimerowy – rodnika X[•] (zwykle atomu chloru lub bromu, rzadziej jodu) [*Prog. Polym. Sci.* 38 (2013) 63]. Atom terminalny (X) powinien być szybko i selektywnie przenoszony pomiędzy aktywną (wzrastającą) i nieaktywną (uśpioną) formą łańcucha polimerowego zgodnie z poniższym schematem:



gdzie Cu(I)X/L to kompleks katalityczny, M to monomer, P to polimer.

Metoda polimeryzacji ARGET ATRP opiera się na stałej regeneracji kompleksu katalitycznego Cu(I)X/L przez czynnik redukujący, którego ilość jest znacznie większa niż ilość inicjatora w środowisku reakcji. Zastosowanie nadmiaru reduktora pozwala na zmniejszenie stężenia kompleksu katalitycznego, daje również możliwość prowadzenia polimeryzacji w obecności niewielkiej ilości tlenu, dzięki czemu, tlen nie musi być całkowicie usuwany z układu polimeryzacyjnego. Ponadto, uzyskane kopolimery nie wymagają oczyszczania z użytych materiałów katalitycznych (zawartość kompleksu katalitycznego w kopolimerze jest zwykle na poziomie kilku ppm), co znacząco upraszcza syntezę [*Langmuir* 23 (2007) 4528].

Znane jest, zastosowanie chloropochodnych estrów kwasu propionowego jako inicjatorów polimeryzacji ATRP monomerów aktywnych takich jak NIPAM. Pozwala to uzyskać na tyle dużą szybkość tego procesu, aby w temperaturze pokojowej w czasie kilku godzin uzyskać stopień konwersji monomeru wyższy niż 70%, zachowując przy tym dobrą kontrolę długości łańcuchów polimerowych i stopnia ich poldispersji. W przypadku zastosowania bromopochodnych, szybkość reakcji jest zbyt duża, co skutkuje niekontrolowaną terminacją łańcuchów polimerowych i uzyskiwaniem materiału poldispersyjnego. Z kolei w przypadku monomerów mniej aktywnych, takich jak styren, inicjowanie ATRP za pomocą chloropochodnych jest nieefektywne lub w ogóle nie zachodzi [*Macromolecules* 45 (2012) 4015]. Przyczyną jest najprawdopodobniej znacznie większa energia wiązania pomiędzy atomem chloru i łańcuchem polimerowym zakończonym styrenem niż energia wiązania pomiędzy atomem chloru i łańcuchem polimerowym zakończonym NIPAM. Układ katalityczny nie jest w stanie przenieść atomu chloru i utworzyć formy aktywnej polimeru zdolnej do propagacji. Dlatego, do inicjowania polimeryzacji ATRP mniej aktywnych monomerów, takich jak styren, konieczne jest stosowanie bardziej aktywnych bromopochodnych zamiast chloropochodnych.

Znana jest metoda otrzymywania kopolimerów blokowych typu PNIPAM-*block*-PS z wykorzystaniem polimeryzacji RAFT, w których oba bloki połączone są w sposób bezpośredni (bez molekularnego łącznika) [*Macromol. Rapid Commun.* 33 (2012) 534; *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 46 (2008) 5093]. Znane są również metody otrzymywania kopolimerów typu PS-*block*-PNIPAM, w których oba bloki połączone są w odwrotnej kolejności, z wykorzystaniem polimeryzacji RAFT [*Polymer*, 45 (2004) 3643; *Colloid, Polym. Sci.*, 286 (2008) 1079; *Macromolecules*, 38 (2005) 909]. Polimery uzyskiwane metodą RAFT zbudowane są z cząsteczek zakończonych ugrupowaniem ditiokarboksylanowym S=C(Z)S-, co może powodować brak ich biokompatybilności, przez co zastosowania biomedyczne takich materiałów mogą być bardzo ograniczone.

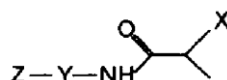
Znana jest metoda syntezy kopolimeru PNIPAM-*block*-PS na podłożu krzemowym z zastosowaniem polimeryzacji ATRP [*Langmuir*, 26 (2010) 8582]. Modyfikacja powierzchni krzemu sprawia, że uzyskuje ona biokompatybilność, między innymi dobrą kompatybilność z krwią, oraz właściwości doskonałego podłoża dla hodowli, komórkowych [*Langmuir*, 26 (2010) 8582]. Metoda tą zakłada nadbudowanie bloku PS na wcześniej otrzymanym bloku PNIPAM zakotwiczonym na powierzchni krzemu. Wiąże się

to z koniecznością zastosowania bromowego inicjatora reakcji w całym procesie, aby możliwe było nadbudowanie bloku, PS na bloku PNIPAM. Niestety, zmniejsza to kontrolę nad polimeryzacją bloku PNIPAM i skutkuje uzyskaniem kopolimeru PNIPAM-*block*-PS o dużym współczynniku, polidispersji i zanieczyszczonego łańcuchami PNIPAM, które uległy niekontrolowanej terminacji pierwszym etapie syntezy.

Istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie na opracowanie metody polimeryzacji, która pozwoliłaby w prosty, szybki i kontrolowany sposób otrzymywać kopolimery blokowe typu BLOK1-*block*-BLOK2, przykładowo PNIPAM-*block*-PS, o niskim współczynniku polidispersji, dużej czystości i dobrym zdefiniowaniu struktury obu bloków.

Istota wynalazku

Inicjator polimeryzacji rodnikowej ATRP, posiadający grupę funkcyjną z podstawnikiem aktywnym w procesie polimeryzacji, charakteryzuje się tym, że jest to inicjator dwufunkcyjny o wzorze



Y = -R

X = -Cl, -Br, -I

Z = -OH, -NH₂, -NHP, -COOH, -N₃, -NCS, -NCO

P-grupa zabezpieczająca, -R - grupa alkilowa, aryłowa lub alkiloaryłowa

zawiera co najmniej dwie grupy funkcyjne przedzielone ugrupowaniem węglowodorowym Y, gdzie pierwsza grupa funkcyjna posiada podstawnik aktywny X, a druga grupa funkcyjna posiada grupę zabezpieczającą Z, którą można chemicznie modyfikować, takim samym lub innym podstawnikiem niż podstawnik aktywny X występujący w pierwszej grupie funkcyjnej. Zgodnie z wynalazkiem, podstawnik aktywny X to podstawnik aktywny w procesie polimeryzacji ATRP, korzystnie podstawnik halogenowy, najkorzystniej chlorowy, bromowy lub jodowy. Podstawnik zabezpieczający Z to podstawnik nieaktywny w procesie polimeryzacji ATRP, lecz możliwy do podstawienia innymi grupami funkcyjnymi, korzystnie -OH, -NH₂, -NHP, -COOH, -N₃, -NCS, -NCO. Ugrupowanie węglowodorowe Z zawiera grupę amidową i łańcuch węglowodorowy R. Inicjator według wynalazku należy do grupy związków organicznych obejmujących, sfunkcjonalizowane amidy alifatycznych i aromatycznych kwasów karboksylowych, korzystnie 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamid (NCPAE), N-(2-aminoetylo)-2-chloropropionamid, N-(2-aminoetylo)-2-bromopropionamid lub 2-bromo-N-(2-hydroksyetylo)propionamid.

Sposób otrzymywania inicjatora 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamidu, NCPAE, charakteryzuje się tym, że etanoloaminę poddaje się reakcji acylowania za pomocą chlorku 2-chloropropionylu w obecności trietyloaminy (TEA), przy czym reakcję prowadzi się w atmosferze obojętnej, w temperaturze pokojowej, a pożądaný związek otrzymuje się z wydajnością około 90%. Zgodnie z wynalazkiem, w atmosferze obojętnej, do mieszaniny etanoloaminy i trietyloaminy w chlorku metylenu, korzystnie z nadmiarem etyloaminy, utrzymywanej w temperaturze 0°C–15°C, korzystnie 0°C, przy ciągłym mieszaniu, wkrapla się, roztwór chlorku 2-chloropropionylu w chlorku metylenu, korzystnie utrzymując znaczący nadmiar etanoloaminy w stosunku do chlorku 2-chloropropionylu, a następnie prowadzi się reakcję w temperaturze pokojowej przez 15–24 h, korzystnie 19 h, wyodrębnia otrzymany produkt za pomocą chromatografii kolumnowej i poddaje się rekryształizacji.

Sposób syntezy niskodispersyjnych kopolimerów blokowych, z wykorzystaniem inicjatora polimeryzacji rodnikowej posiadającego grupę funkcyjną z podstawnikiem aktywnym w procesie polimeryzacji, charakteryzuje się tym, że wykorzystuje się dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji rodnikowej określony powyżej, a proces syntezy zawiera co najmniej cztery kluczowe etapy:

- I polimeryzacja prowadząca do otrzymania BLOKU1 metodą z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego,
 - II modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie I: dezaktywacja pierwszej terminalnej grupy aktywnej, którą wykorzystano w etapie I,
 - III modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie II: aktywacja drugiej terminalnej grupy aktywnej, która była nieaktywna w etapie I, a będzie wykorzystana w etapie IV,
 - IV polimeryzacja prowadząca do otrzymania BLOKU2 z użyciem makroinicjatora uzyskanego w etapie III,
- przy czym:

- mieszaninę reagentów obejmującą inicjator dwufunkcyjny, układ katalityczny, rozpuszczalnik i monomer pierwszego bloku umieszcza się w reaktorze, usuwa powietrze korzystnie poprzez zastosowanie przepływu gazu obojętnego, wprowadza się gaz obojętny (azot lub argon), ustala się temperaturę procesu, po czym inicjuje się reakcję polimeryzacji rodnikowej bloku pierwszego,
- prowadzi się polimeryzację prowadzącą do formowania bloku pierwszego, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji dobiera się w zależności od planowanej długości tego łańcucha,
- zatrzymuje się polimeryzację bloku pierwszego,
- dezaktywuje się podstawnik aktywny X pierwszej grupy funkcyjnej, korzystnie poprzez podstawienie go atomem wodoru,
- aktywuje się drugą grupę funkcyjną dwufunkcyjnego inicjatora poprzez podstawienie podstawnika zabezpieczającego Z grupą funkcyjną posiadającą podstawnik aktywny X,
- oddziela się produkt uzyskany w wyniku modyfikacji produktu polimeryzacji pierwszego bloku i umieszcza w reaktorze wraz z układem katalitycznym i monomerem drugiego bloku i rozpuszczalnikiem, usuwa się powietrze korzystnie poprzez zastosowanie przepływu gazu obojętnego, ustala się temperaturę procesu, po czym inicjuje się reakcję polimeryzacji rodnikowej bloku drugiego,
- prowadzi się polimeryzację bloku drugiego, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji dobiera się w zależności od planowanej długości tego łańcucha,
- zatrzymuje się polimeryzację bloku drugiego,
- oddziela się produkt polimeryzacji, czyli kopolimer blokowy BLOK1-*block*-BLOK2.

Zgodnie z wynalazkiem, prowadzi się syntezę kopolimeru zawierającego blok PNIPAM oraz blok PS. W pierwszej kolejności prowadzi się polimeryzację bloku PNIPAM, a następnie prowadzi się polimeryzację bloku PS, przy czym

- formowanie bloku PNIPAM prowadzi się z użyciem NIPAM jako monomeru, dwufunkcyjnego inicjatora z aktywną grupą chlorkową, korzystnie NCPAE, a reakcję prowadzi się w izopropanolu z użyciem CuCl/Me₆TREN jako układu katalitycznego, korzystnie w temperaturze pokojowej, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha pierwszego,
- zatrzymuje się polimeryzację bloku pierwszego PNIPAM poprzez wprowadzenie powietrza do układu reakcyjnego,
- a otrzymane w ten sposób polimery poddawane są dehalogenacji, a następnie estryfikacji z użyciem bromku α -bromoizobutyrylu i trietyloaminy w bezwodnym THF,
- nieaktywną grupę funkcyjną inicjatora połączoną z blokiem PNIPAM podstawia się bromem tworząc makroinicjator PNIPAM-Br,
- formowanie bloku PS prowadzi się z użyciem styrenu jako monomeru, makroinicjatora PNIPAM-Br, CuCl₂/PMDETA jako układu katalitycznego, Sn(EH)₂ jako czynnika redukującego, a polimeryzację styrenu prowadzi się w DMF w podwyższonej temperaturze, korzystnie 90°C, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha pierwszego,
- zatrzymuje się polimeryzację bloku drugiego PS poprzez schłodzenie układu reakcyjnego do temperatury pokojowej,
- oddziela się produkt polimeryzacji, czyli kopolimer blokowy PNIPAM-*block*-PS.

Alternatywnie, w pierwszej kolejności prowadzi się polimeryzację bloku PS, a następnie prowadzi się polimeryzację bloku PNIPAM, przy czym

- formowanie bloku PS prowadzi się z użyciem styrenu jako monomeru, dwufunkcyjnego inicjatora z aktywną grupą bromkową, a reakcję polimeryzacji prowadzi się w DMF, z użyciem CuBr₂/PMDETA jako układu katalitycznego, podwyższonej temperaturze, korzystnie 90°C,
- zatrzymuje się formowanie bloku PS przez schłodzenie mieszaniny polimeryzacyjnej do temperatury pokojowej,
- otrzymane polimery poddawane są dehalogenacji, a następnie estryfikacji z użyciem chlorku α -chloroizobutyrylu i trietyloaminy w bezwodnym THF, nieaktywną grupę funkcyjną inicjatora połączoną z blokiem PS podstawia się chlorem tworząc makroinicjator PS-Cl,
- formowanie bloku PNIPAM prowadzi się z użyciem NIPAM jako monomeru, makroinicjatora PS-Cl, CuCl/Me₆TREN jako układu katalitycznego, Sn(EH)₂ jako czynnika redukującego,

a polimeryzację NIPAM prowadzi się w DMF w temperaturze pokojowej, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha,

- zatrzymuje się polimeryzację bloku drugiego PNIPAM poprzez wprowadzenie powietrza do mieszaniny polimeryzacyjnej,
- oddziela się produkt polimeryzacji, czyli kopolimer blokowy PS-*block*-PNIPAM.

Sposób syntezy niskodispersyjnych homopolimerów, z wykorzystaniem inicjatora polimeryzacji rodnikowej posiadającego grupę funkcyjną z podstawnikiem aktywnym w procesie polimeryzacji, charakteryzuje się tym, że wykorzystuje się dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji rodnikowej określony powyżej, a proces syntezy prowadzi się zgodnie ze sposobem określonym powyżej, przy czym syntezę polimeru kończy się na etapie syntezy pierwszego bloku lub prowadzi się syntezę dwóch bloków tego samego typu.

Inicjator polimeryzacji rodnikowej ATRP, sposób jego syntezy oraz sposób syntezy niskodispersyjnych homopolimerów i kopolimerów blokowych z wykorzystaniem tego inicjatora, został poniżej opisany szczegółowo, w przykładach wykonania, z odniesieniem do załączonego rysunku, na którym:

- Fig. 1 ogólna struktura dwufunkcyjnego inicjatora reakcji polimeryzacji;
- Fig. 2 schemat syntezy inicjatora NCPAE;
- Fig. 3 schemat czteroetapowej syntezy kopolimeru blokowego PNIPAM-*b*-PS z zastosowaniem inicjatora NCPAE, gdzie kolejne etapy przewidują:
 - I. polimeryzację NIPAM metodą ATRP z użyciem inicjatora NCPAE,
 - II. dehalogenację uzyskanego polimeru poprzez usunięcie atomów chloru,
 - III. modyfikację tego polimeru poprzez wprowadzenie terminalnego atomu bromu,
 - IV. polimeryzację styrenu metodą ARGET ATRP z użyciem makroinicjatora PNIPAM-Br;
- Fig. 4 widmo ¹H NMR przykładowej próbki kopolimeru PNIPAM-*block*-PS (próbka PNIPAM-*b*-PS1, Tabela 2);
- Fig. 5 fotografia przykładowej próbki kopolimeru PNIPAM-*block*-PS rozpuszczonej w wodzie (próbka PNIPAM-*b*-PS1, Tabela 2)
- Fig. 6 widmo ¹H NMR przykładowej próbki polimeru PNIPAM (próbka PNIPAM1, Tabela 1);
- Fig. 7 krzywa DSC uzyskana dla przykładowej próbki homopolimeru PNIPAM rozpuszczonej w wodzie (próbka PNIPAM1, Tabela 1, stężenie 1,5%);
- Fig. 8 rozkład wielkości (po liczbie) cząstek w roztworze wodnym próbki homopolimeru PNIPAM w temperaturach 25°C oraz 45°C (próbka PNIPAM1, Tabela 1, stężenie 1,5%);
- Fig. 9 rozrzuty mas cząsteczkowych dla otrzymanych polimerów PNIPAM, analiza SEC, (próbki PNIPAM1, PNIPAM2 i PNIPAM3, Tabela 1);
- Fig. 10 krzywa DSC przykładowej próbki kopolimeru PNIPAM-*block*-PS w fazie stałej (próbka PNIPAMPS1);
- Fig. 11 krzywa DSC przykładowej próbki kopolimeru PNIPAM-*block*-PS w roztworze wodnym (próbka PNIPAMPS1);
- Fig. 12 rozkłady wielkości cząstek w roztworze wodnym, wyznaczone metodą DLS, dla przykładowych próbek kopolimeru PNIPAM-*block*-PS w temperaturach 25°C oraz 45°C (próbka PNIPAM-*b*-PSI).

Szczegółowy opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji, zawierający halogenową grupę aktywną oraz drugą zabezpieczoną grupę aktywną, pozwalający na następczą polimeryzację bloków polimerowych różnego typu, oraz ścieżka syntetyczna prowadząca do otrzymania kopolimerów blokowych, która składa się z 4 etapów:

- I. Polimeryzacja prowadząca do otrzymania BLOKU1 metodą z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego
- II. Modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie I – dezaktywacja 1 terminalnej grupy aktywnej
- III. Modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie II – aktywacja 2 terminalnej grupy aktywnej
- IV Polimeryzacja prowadząca do otrzymania BLOKU2 z użyciem makroinicjatora uzyskanego w etapie III

Wynalazek jest rozwiązaniem problemu syntetycznego, związanego z niską wydajnością inicjacji i propagacji wzrostu łańcucha (ko)polimerowego na jego końcu, polegającym na zastosowaniu dwufunkcyjnego inicjatora umożliwiającego niezależny wzrost dwóch bloków polimerowych na dwóch biegunach inicjatora, przy czym wzrosty te są realizowane w dwóch następujących procesach.

Wynalazek zapewnia inicjator dwufunkcyjny posiadający dwa ugrupowania terminalne: jedno halogenowe i drugie zabezpieczone, mogące zostać aktywowane w odpowiednim procesie. Ugrupowanie halogenowe stanowi inicjator pierwszej reakcji polimeryzacji, podczas której grupa zabezpieczona, przykładowo grupa –OH, –NH₂; –NHP, COOH, –N₃, –NCS, –NCO, korzystnie grupa hydroksylowa, pozostaje nieaktywna. Po zakończeniu polimeryzacji pierwszego bloku i deaktywacji terminalnej grupy halogenowej, możliwa jest łatwa modyfikacja grupy zabezpieczonej i podstawienie jej ugrupowaniem zawierającym inny terminalny podstawnik halogenowy, stanowiący inicjator drugiej reakcji polimeryzacji. Przykładowym inicjatorem dwufunkcyjnym jest 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamid NCPAE, cząsteczka posiadająca podstawnik chlorowy i hydroksylowy na przeciwnych biegunach cząsteczki. Innymi przykładami tego typu inicjatorów mogą być N-(2-aminoetylo)-2-chloropropionamid, N-(2-aminoetylo)-2-bromopropionamid, 2-bromo-N-(2-hydroksyetylo)propionamid i inne o ogólnej strukturze przedstawionej na rysunku Fig. 1.

Zastosowanie inicjatora dwufunkcyjnego pozwala na polimeryzację jednego bloku i budowanie go na biegunie halogenowym, podczas gdy ugrupowanie zabezpieczone pozostaje nieaktywne. Po zakończeniu polimeryzacji pierwszego bloku możliwa jest dezaktywacja ugrupowania halogenowego i aktywacja ugrupowania hydroksylowego w celu nadbudowania drugiego bloku polimerowego na drugim biegunie inicjatora. Pozwala to na polimeryzację blokową polimerów o różnej aktywności i właściwościach, a otrzymane bloki mogą mieć różną zaplanowaną długość/masę cząsteczkową. Uzyskuje się w ten sposób dobrze zdefiniowane polimery i kopolimery blokowe o niskim współczynniku polidispersji i ogólnej budowie BLOK1-*block*-BLOK2, przy czym bloki te mogą być zbudowane z różnych polimerów, i są one połączone łącznikiem molekularnym stanowiącym trzon inicjatora dwufunkcyjnego.

Przykładowym kopolimerem blokowym możliwym do uzyskania jest PNIPAM-*block*-PS. Taki kopolimer jest amfifilowy, biokompatybilny i wykazuje termowrażliwość. Możliwe jest również uzyskanie innych kopolimerów blokowych, przykładowo kopolimerów zbudowanych z bloku kwasu poliakrylowego (PAA)/polimetakrylanu metylu (PMM)/poliakrylonitrylu (PAN) i bloku poli-4-metylostyrenu (P4MeS)/poli-4-tertbutylostyrenu (P4-TbS)/poli-3-metylostyrenu (P3MeS) w różnych kombinacjach i sekwencjach. Poniżej podano kilka przykładowych kopolimerów blokowych, których otrzymanie jest możliwe z użyciem inicjatora według wynalazku:

PAA-*block*-P4MeS; PMM-*block*-P4MeS; PAN-*block*-P4MeS; PAA-*block*-P4TbS; PS-*block*-PNIPAM; PS-*block*-PAA; PAA-*block*-P3MeS.

Dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji według wynalazku może również służyć do syntezy homopolimerów zbudowanych z monomerów jednego rodzaju. Wykorzystuje się wówczas inicjator posiadający odpowiednią grupę aktywną do polimeryzacji jednego rodzaju.

Możliwe jest również przerywanie procesu polimeryzacji i jego ponowne wznowienie, o ile aktywna grupa funkcyjna nie została wcześniej zdezaktywowana.

Otrzymane materiały polimerowe mogą znaleźć szereg zastosowań, między innymi medycznych, jako przenośniki do kontrolowanego uwalniania leków, materiały bazowe w inżynierii tkankowej, nowe nośniki w terapiach genowych oraz jako materiały do konstruowania „inteligentnych membran”.

Dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji NCPAE

Znana jest metoda otrzymywania NCPAE na drodze transestryfikacji prowadzonej, za pomocą (S)-2-chloropropionianu izobutyli, w etanolu oraz 1,4-dioksanie w podwyższonej temperaturze [*Monatshette fuer Chemie*, 119 (1988) 839]. Ze względu na odwracalność reakcji transestryfikacji i możliwość tworzenia estru jako produktu ubocznego metoda ta nie pozwala uzyskać wysokich wydajności, wymaga długiego czasu prowadzenia reakcji dla uzyskania zadowalających wydajności (po 72 h ogrzewania w temperaturze 60–70°C wydajność 80%), przez co koszt uzyskania właściwego produktu jest wysoki. NCPAE jest związkiem komercyjnie dostępnym, ale jego cena jest wysoka (rzędu 250 USD/1 g) i dostępność ograniczona (ilości oferowane przez sprzedawców 1 mg, 10 mg, maksymalnie 5 g).

Synteza inicjatora 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamidu, NCPAE, zgodnie z wynalazkiem opiera się na reakcji acylowania etanoloaminy za pomocą chlorku 2-chloropropionylu w obecności trytyloaminy (TEA). Synteza NCPAE będąca przedmiotem zgłaszanego wynalazku prowadzona jest w temperaturze pokojowej, z tanich substratów, prowadzi do otrzymania związku z bardzo wysoką wydajnością (90%).

Dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji NCPAE jest amidową pochodną kwasu propionowego zawierającą w cząsteczce dwa „bieguny” atom chloru oraz grupę hydroksylową. Ze względu na obecność atomu chloru w cząsteczce, NCPAE jest zdolny do inicjowania procesu polimeryzacji metodą ATRP, podczas gdy grupa hydroksylowa pozostaje nieaktywna w trakcie polimeryzacji. Po zakończeniu polimeryzacji pierwszego bloku dezaktywuje się terminalną grupę chlorową i aktywuje nieaktywną grupę hydroksylową, która może reagować z kwasami karboksylowymi, ich bezwodnikami oraz halogenkami kwasowymi, co umożliwia łatwą modyfikację łańcucha polimerowego po zakończeniu pierwszej polimeryzacji i umożliwienie nabudowania drugiego bloku na drugim „biegunie” inicjatora. Możliwa jest między innymi jej modyfikacja z użyciem bromku α -bromoizobutyrylu, co pozwala wprowadzić ugrupowanie z terminalnym atomem bromu do cząsteczki zawierającej już pierwszy blok polimerowy, a taki makroinicjator zdolny jest do inicjowania polimeryzacji drugiego bloku polimerowego zbudowanego z mniej reaktywnego monomeru niż pierwszy.

Proces dehalogenacji, czyli dezaktywacji aktywnej grupy funkcyjnej, realizuje się poprzez przeniesienie atomu chlorowca na układ katalityczny ATRP (PMDETA/CuBr) w obecności wodoru tributylowego według znanej procedury [*Macromol. Rapid Commun.* **1999**, 20, 66].

Proces aktywacji zabezpieczonej grupy funkcyjnej realizuje się w zależności od zastosowanej grupy zabezpieczającej i planowanej modyfikacji. Przykładowo estryfikacji z użyciem bromku α -bromoizobutyrylu i trietyloaminy w bezwodnym THF w stosunku molowym polimeru bromku i trietyloaminy wynoszącym 1/1,8/1,3. Z kolei, w przypadku podstawienia grupy hydroksylowej podstawnikiem chlorowym, prowadzi się reakcję estryfikacji z użyciem chloroku α -chloroizobutyrylu i trietyloaminy w bezwodnym THF w stosunku molowym polimeru bromku i trietyloaminy wynoszącym 1/1,8/1,3.

Inne dwufunkcyjne inicjatory polimeryzacji

Istnieje nieskończona ilość dwufunkcyjnych inicjatorów polimeryzacji możliwych do otrzymania i wykorzystania w syntezie polimerów blokowych sposobem według wynalazku. Inicjator dwufunkcyjny musi mieć dwie niezależne grupy funkcyjne (Fig. 1), z których jedna aktywna grupa (np.: atom chloru, bromu, jodu, fluoru) służy do polimeryzacji pierwszego bloku, podczas gdy druga zabezpieczona grupa (np.: hydroksylowa, aminowa, karboksylowa, azydkowa, cyjanianowa, tiocyjanianowa) pozostaje wówczas nieaktywna w reakcji polimeryzacji. Po zakończeniu polimeryzacji pierwszego bloku dezaktywuje się terminalną, aktywną grupę funkcyjną (np.: podstawia się chlorowcem wodorem), aktywuje się drugi „biegun” inicjatora (np.: podstawienie chloropochodną, bromopochodną, lub jodopochodną) w celu uzyskania możliwości zainicjowania reakcji formowania drugiego bloku w kolejnej polimeryzacji.

Pośród znanych związków chemicznych, rolę dwufunkcyjnego inicjatora polimeryzacji może pełnić przykładowo: N-(2-aminoetylo)-2-chloropropionamid, N-(2-aminoetylo)-2-bromopropionamid, 2-bromo-N-(2-hydroksyetylo)propionamid. Możliwe jest również zaprojektowanie nowych związków chemicznych, które będą mogły zostać, użyte w roli dwufunkcyjnych inicjatorów reakcji polimeryzacji, przykładowo: funkcjonalizowane amidy karboksylowych kwasów alifatycznych i aromatycznych.

Sposób syntezy inicjatora dwufunkcyjnego NCPAE

Syntezę inicjatora prowadzi się na drodze reakcji acylowania stosując etanoloaminę (EA) jako substrat, chlorek 2-chloropropionylu (CCP) jako środek acylujący, w obecności trietyloaminy (TEA). TEA wiąże powstający w wyniku reakcji chlorowódor tworząc sól (chlorowodorek etyloaminy), którą łatwo oddzielić na drodze filtracji. Przy czym reakcję prowadzi się w nadmiarze molowym etanoloaminy w stosunku do CCP (np.: w stosunku molowym 4,1/1), tak aby, zapobiec podwójnemu acylowaniu tego związku (poprzez grupę aminową i hydroksylową). Stosuje się również niewielki nadmiar molowy TEA w stosunku do CCP (np.: w stosunku molowym 1,4/1) zapewniając w ten sposób możliwie całkowite związanie powstającego w wyniku reakcji chlorowodoru. Reakcję prowadzi się w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku, przykładowo w roztworze dichlorometanu (DCM), w atmosferze gazu obojętnego, przykładowo argonu. Podczas dodawania CCP do roztworu EA w DCM mieszaninę intensywnie się miesza i chłodzi się mieszaninę (jej temperatura powinna wynosić około 0°C), ponieważ spowolnienie reakcji zwiększa jej selektywność (zwiększa się ilość produktu będącego mono podstawioną pochodną). Po dodaniu reagentów, mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej i kontynuuje się mieszanie jeszcze przez 15–24 h, korzystnie 19 h. Po tym czasie właściwy produkt wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej, przykładowo za pomocą chromatografii kolumnowej. Dodatkowe oczyszczenie produktu uzyskuje się na drodze krystalizacji, przykładowo z mieszaniny octan etylu/heksan w stosunku 1/1.

Sposób syntezy niskodispersyjnych kopolimerów blokowych

Polimeryzację każdego bloku pożądanego kopolimeru blokowego prowadzi się osobno, wykorzystując następczo każdy z „biegunów” inicjatora polimeryzacji. Dzięki temu, możliwe jest zastosowanie optymalnych warunków chemicznych (terminalna grupa aktywna, np.: chlorkowa, bromkowa lub jodkowa) i fizycznych (temperatura, ciśnienie, rozpuszczalnik, itp.) do polimeryzacji każdego bloku. Zwiększa to kontrolę procesu, co pozwala uniknąć niekontrolowanej przedwczesnej terminacji łańcuchów polimerowych i uzyskać materiał o niskim współczynniku polidispersji i odpowiednio dobranej długości łańcuchów.

Synteza kopolimerów blokowych BLOK1-*block*-BLOK2, składa się z 4 etapów:

- I. *Polimeryzacja prowadząca do utworzenia BLOKU1 metodą z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego*
- II. *Modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie I – dezaktywacja 1 terminalnej grupy aktywnej*
- III. *Modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie II – aktywacja 2 terminalnej grupy aktywnej*
- III. *Polimeryzacja prowadząca do utworzenia BLOKU2 z użyciem makroinicjatora otrzymanego w wyniku etapu III*

Etap I i IV to etapy formowania odpowiednio BLOKU1 i BLOKU2, z kolei etapy II i III to modyfikacje „biegunów” inicjatora pozwalające na zmianę kierunku polimeryzacji. Dzięki odseparowaniu od siebie bloków polimeryzacji możliwa jest precyzyjna kontrola procesu. Formowanie BLOKU1 i BLOKU2 można zakończyć w dowolnych momencie, co pozwala na uzyskanie łańcuchów polimerowych o określonej długości, o ile wcześniej wyznaczona została eksperymentalnie zależność długości łańcucha od czasu polimeryzacji w określonych warunkach procesowych.

Zastosowanie sposobu według wynalazku jest możliwe w odniesieniu do szeregu różnych kopolimerów blokowych, przykładowo kopolimerów zbudowanych z bloku kwasu poliakrylowego (PAA)/polimetakrylanu metylu (PMM)/poliakrylonitrylu (PAN) i bloku poli-4-metylostyrenu (P4MeS)/poli-4-tertbutylostyrenu (P4-TbS)/poli-3-metylostyrenu (P3MeS) w różnych kombinacjach i sekwencjach. Poniżej podano kilka przykładowych kopolimerów blokowych, których otrzymanie jest możliwe z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego według wynalazku.

PAA-*block*-P4MeS; PMM-*block*-P4MeS; PAN-*block*-P4MeS; PAA-*block*-P4TbS; PS-*block*-PNIPAM; PS-*block*-PAA; PAA-*block*-P3MeS.

Dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji według wynalazku może również służyć do syntezy homopolimerów zbudowanych z monomerów jednego rodzaju. Wykorzystuje się wówczas inicjator posiadający odpowiednią grupę aktywną do polimeryzacji jednego rodzaju.

Sposób według wynalazku pozwala na prowadzenie następczych polimeryzacji blokowych w dowolnej kolejności, przy zachowaniu odpowiednich warunków polimeryzacji każdego bloku. Możliwe jest również przerywanie procesu polimeryzacji i jego ponowne wznowienie o ile aktywna grupa funkcyjna nie została wcześniej zdezaktywowana.

Szczególnie korzystne jest zastosowanie sposobu według wynalazku do syntezy kopolimerów blokowych o sekwencji PNIPAM-*block*-PS ponieważ otrzymane kopolimery wykazują właściwości pozwalające w pełni wykorzystać ich potencjał: termowrażliwość, amfifilowość i biokompatybilność z uwagi na możliwość precyzyjnej kontroli długości łańcuchów w obu blokach, a także na wykorzystanie grup funkcyjnych niewpływających negatywnie na jego biokompatybilność.

Formowanie kolejnych bloków polimerowych i homopolimerów z wykorzystaniem inicjatora dwufunkcyjnego według wynalazku prowadzi się w warunkach odpowiednio dobranych do natury syntezowanego materiału. Przykładowo, formowanie bloku PNIPAM prowadzi się z użyciem NIPAM jako monomeru, inicjatora z aktywną grupą chlorkową, w izopropanolu z użyciem CuCl/Me₆TREN jako układu katalitycznego, w temperaturze pokojowej, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha pierwszego. Z kolei formowanie bloku PS prowadzi się z użyciem styrenu jako monomeru, inicjatora z aktywną grupą bromkową, CuCl₂/PMDETA jako układu katalitycznego, Sn(EH)₂ jako czynnika redukującego, a polimeryzację styrenu prowadzi się w DMF przy stosunku objętościowym styren/DMF wynoszącym 1/1, w temperaturze 80–100°C, korzystnie 90°C, przy zastosowaniu stosunków molowych reagentów PNIPAM do styrenu, halogenku miedzi(II), liganda i Sn(EH)₂ 1/400/0,006/0,1/0,1, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha pierwszego.

Kopolimery uzyskane sposobem według wynalazku, przy odpowiednim doborze bloków polimerowych, mogą mieć właściwości amfifilowe i są termowrażliwe dzięki czemu mogą znaleźć szereg zastosowań między innymi medycznych jako przenośniki do kontrolowanego uwalniania leków, materiały

bazowe w inżynierii tkankowej, nowe nośniki w terapiach genowych, ale również jako materiały do konstruowania „inteligentnych membran”.

Rozwiązanie według wynalazku zostało przedstawione poniżej w przykładach wykonania nieograniczających jego zakresu ani zastosowania.

Przykład 1. SYNTEZA NCPAE:

2,5 ml etanoloaminy (41 mmoli), 2 ml trietyloaminy (14 mmoli) oraz 80 ml chlorku metylenu umieszczono we wstępnie odgazowanej (w przepływie azotu) kolbie o pojemności 250 ml. Kolbę umieszczoną na mieszadle magnetycznym chłodzono w kąpeli woda/lód. Mieszaninę przepłukiwano azotem przez kolejne 15 minut. Następnie przez 15 minut wkraplano roztwór zawierający 1 ml chlorku 2-chloropropionylu (10 mmoli), rozpuszczony w 20 ml chlorku metylenu. Podczas dodawania chlorku kwasowego, w kolbie stopniowo pojawiał się biały osad. Po zakończeniu wkraplania reakcję prowadzono przez 19 godzin w temperaturze pokojowej. Produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (silikażel jako wypełnienie, jako eluent zastosowano mieszaninę chloroform/metanol 95:5). Rozdział monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC. Z frakcji, w których znajdował się produkt, odparowano rozpuszczalnik z użyciem wyparki rotacyjnej. Produkt poddano krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i heksanu w stosunku objętościowym 1:1. Uzyskano 1,4 g produktu. Wydajność reakcji wynosiła 90%.

Strukturę molekularną 2-chloro-NT(2-hydroksyetylo)propionamidu, ($C_5H_{10}ClNO_2Na$), NCPAE, potwierdzono eksperymentalnie metodami wysokorozdzielczej spektrometrii mas i spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego:

HRMS $[M+H]^+$: przewidywana $M/Z = 152,0473$, zmierzona $M/Z = 152,0431$

HRMS $[M-H]^-$: przewidywana $M/Z = 150,0327$, zmierzona $M/Z = 150,0368$

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.04 (bs, 1H) -NH-; 4.42 (q, $J = 7$, 1H) -CH(Cl)CH₃; 3.80-3.70 (m, 2H) -CH₂-OH; 3.50-3.35 (m, 2H) -NH-CH₂-; 2.65 (t, $J = 6$, 1H) -OH; 1.73 (d, $J = 9$, 3H) -CH₃:

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6 C=O; 61.9 -CH₂-OH; 55.9 -CH(Cl)CH₃, 42.6 -NH-CH₂-, 22.7-CH₃

Temperatura topnienia, $T = 67-68^\circ C$.

Przykład 2. POLIMERYZAGA PROWADZĄCA DO FORMOWANIA BLOKU PNIPAM (etap I):

W kolbie Schlenka (z której wcześniej usunięto powietrze i wprowadzono argon) umieszczono N-izopropylakrylamid (NIPAM), dodano izopropanol (w stosunku masowym 1:1 względem monomeru) i chlorek miedzi(I), mieszaninę odgazowano w przepływie argonu przez 30 minut, następnie poddano działaniu ultradźwięków przez 5 minut, po czym przeniesiono do kolby Schlenka umieszczonej na mieszadle magnetycznym (z której wcześniej usunięto powietrze i wprowadzono oczyszczony argon). Następnie dodano odpowiednią objętość tri[2-(dimetyloamino)etylo]aminy (Me₆TREN). Po dodaniu Me₆TREN mieszanina zmieniła barwę na intensywnie zieloną, co świadczy o utworzeniu związku kompleksowego z jonami miedzi. Przez 30 minut mieszanina była odgazowywana w przepływie argonu. Następnie wprowadzono (odgazowany) roztwór NCPAE w izopropanolu. Polimeryzację prowadzono w temperaturze pokojowej, mieszając intensywnie za pomocą mieszadła magnetycznego.

Przeprowadzono reakcje polimeryzacji różniące się czasem trwania, od 2 godzin do 22 godzin oraz zastosowanym stosunkiem molowym monomeru do inicjatora, chlorku miedzi(I) i liganda (Tabela 1). Polimery zostały wydzielone i oczyszczone w wyniku procedury składającej się z kilku etapów: 1) odparowanie izopropanolu przy użyciu wyparki rotacyjnej, 2) rozpuszczenie uzyskanego osadu w THF, 3) przepuszczenie uzyskanego roztworu przez kolumnę wypełnioną zasadowym tlenkiem glinu, 4) wytrącenie polimerów z roztworu za pomocą heksanu. Uzyskane polimery suszono w suszarce próżniowej przez 24 h w temperaturze 40°C. Wydajność polimeryzacji NIPAM wyznaczono metodą grawimetryczną. Średnie liczbowo masy cząsteczkowe oraz współczynniki polidispersji dla uzyskanych polimerów wyznaczono metodą SEC, z użyciem DMF z dodatkiem LiBr (wagowo 1%) jako eluenta. Dla wszystkich uzyskanych polimerów PNIPAM wyznaczone współczynniki polidispersji są bliskie jedności, co świadczy o wąskim rozrzucie ich mas cząsteczkowych.

Tabela 1. Czasy polimeryzacji (formowania bloku PNIPAM), zastosowane stosunki molowe reagentów, uzyskane wydajności, liczbowo średnie masy cząsteczkowe eksperymentalne i teoretyczne, oraz współczynniki polidispersji PDI otrzymanych polimerów.

Polimer	Czas [h]	[I]/[M]/[CuCl]/[L] ^a	Wydajność ^b [%]	Masa eksperyment. M _n [Da]	Masa teoret. ^d M _n [Da]	PDI
PNIPAM 1	4	1:50:1:1	40,2	2200 ^c	2270	1.17 ^c
PNIPAM 2	22	1:50:1:1	87,2	4100 ^c	4900	1.14 ^c
PNIPAM 3	2	1:200:1:1	63,8	5900 ^c	14400	1.31 ^c

^a Stosunek molowy inicjatora do monomeru, chlorku miedzi(I) i liganda,

^b wyznaczona gravimetrycznie jako stosunek masy otrzymanego polimeru do użytej masy monomeru

^c Wyznaczona na podstawie analizy SEC wykonana z użyciem DMF z dodatkiem LiBr (1%) jako eluenta

^d Wyznaczona jako $W \times [M]/[I] \times M_{cz}$, gdzie W – wydajność, M_{cz} – masa cząsteczkowa NIPAM

Polimery PNIPAM otrzymane w reakcji formowania pierwszego bloku zostały scharakteryzowane metodą spektroskopii ¹H NMR (Fig. 6), skaningowej kalorymetrii różnicowej DSC (Fig. 7) oraz dynamicznego rozpraszania światła DLS (Fig. 8).

Pomiary NMR potwierdziły zakładaną strukturą molekularną otrzymanych polimerów: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 4.01 (bs) -CH₂(CH₃)₂; 2.30-1.25 szerokie sygnały -CH₂-CH(R)-; 1.14 (bs) -CH(CH₃)₂

Pomiary DSC w roztworach wodnych wykazały endotermiczne przejście fazowe otrzymanych polimerów w wąskim zakresie temperatur TPF = 42,8-44,0°C z minimum pików w temperaturze 43°C (PNIPAM1, Tabela 1). Wąski zakres temperatury przejścia fazowego wskazuje na wąski rozrzut mas cząsteczkowych w badanej próbce. Dla pozostałych otrzymanych polimerów przejście fazowe następowało w bardzo podobnej temperaturze. Poniżej TPF otrzymane polimery są rozpuszczalne w wodzie, lecz powyżej tej temperatury są nierozpuszczalne w wodzie, co zostało zobrazowane na zdjęciach umieszczonych na wykresie (Fig. 7).

Pomiary DSC w fazie stałej wykazały dla homopolimeru PNIPAM1 temperaturę zeszklenia równą T_g = 119,6°C (Fig. 12). Pomiary DLS przeprowadzono w temperaturach 25°C oraz 45°C. Rozkłady wielkości cząstek (średnic hydrodynamicznych) wyznaczone po liczbie dla próbki PNIPAM1 (Tabela 1) przedstawia wykres Fig. 8. W temperaturze 25°C (poniżej TPF) PNIPAM jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, a zarejestrowana średnia wielkość cząstek wynosi 4,9 nm, natomiast w temperaturze 45°C, powyżej temperatury LCST polimeru, gdy PNIPAM nie jest rozpuszczalny w wodzie, tworzą się agregaty których średnie średnice hydrodynamiczne wynoszą 135,9 nm i 1006,0 nm.

Wyniki analiz DSC oraz DLS potwierdzają termoczule właściwości polimerów PNIPAM otrzymanych z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego według wynalazku.

Analizy SEC wykazały, że uzyskane polimery charakteryzowały się wąskimi rozrzutami mas cząsteczkowych. Wyznaczone na ich podstawie liczbowo średnie masy cząsteczkowe M_n mieściły się w zakresie 2200–5600 Da (Fig. 9, Tabela 1). Wyznaczone współczynniki polidispersji były bliskie jedności (1.14–1.36), a średnie masy cząsteczkowe zbliżone do przewidywanych teoretycznie na podstawie zastosowanego stosunku molowego monomer:inicjator (Tabela 1). Pozwala to wnioskować, iż reakcje polimeryzacji z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego według wynalazku przebiegały w sposób kontrolowany.

Przykład 3. DEAKTYWACJA PIERWSZEJ GRUPY TERMINALNEJ (etap II):

Bezwodny THF umieszczono w kolbie o pojemności 25 ml, którą uprzednio odgazowano w przepływie argonu, następnie rozpuszczono w nim PNIPAM (1 g PNIPAM/7 ml THF), bromek miedzi(I) oraz 1,1,4,7,7-pentametylodietylenotriamine (PMDETA), po dodaniu tego ostatniego roztwór zmienił barwę na intensywnie zieloną. Mieszaninę odgazowano w przepływie argonu przez 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano wodorek tributyllocyny. Stosunki molowe PNIPAM do bromku miedzi(I), liganda – PMDETA i wodorku tributyllocyny wynosiły 1:0,5:0,5:3. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C przez 4 godziny pozostawiając mieszaninę reakcyjną na mieszadle magnetycznym, w termostатовanej łaźni olejowej. Po wstawieniu kolby z mieszaniną reakcyjną

do łaźni olejowej zaobserwowano zmianę barwy na jasno brązową, po upływie 20 minut mieszanina zmieniła barwę na ciemnobrązową. Po zakończeniu reakcji poprzez otwarcie kolby i ekspozycję mieszaniny poreakcyjnej na powietrze, jej barwa ponownie stawała się intensywnie zielona. Mieszanina poreakcyjna była przepuszczana przez kolumnę wypełnioną zasadowym tlenkiem glinu, następnie zatężana z użyciem wyparki rotacyjnej. Produkt reakcji został wytrącony heksanem, odsączony i suszony w suszarce próżniowej (24 h, 40°C).

Przykład 4. AKTYWACJA DRUGIEJ GRUPY TERMINALNEJ (etap III):

W kolbie o pojemności 250 ml umieszczono PNIPAM, dodano za pomocą strzykawki w przeciwnym kierunku argonu bezwodny THF (1 g PNIPAM/40 ml THF) oraz trietyloaminę, mieszaninę reakcyjną odgazowano w przepływie argonu. Następnie dodano uprzednio przygotowany i odgazowany roztwór bromku α -bromoizobutyrylu w bezwodnym THF. Stosunek molowy PNIPAM do trietyloaminy i bromku α -bromoizobutyrylu wynosił 1:1,8:1,3. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na mieszkadle magnetycznym. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny, w atmosferze argonu. Podczas trwania reakcji w kolbie zaobserwowano pojawienie się niewielkiej ilości jasnożółtego osadu. Powstały osad (bromowodurek trietyloaminy) został usunięty z mieszaniny poreakcyjnej z użyciem filtra nastrzykawkowego z membraną o wielkości porów 0,45 μm . Następnie mieszanina była przepuszczana przez kolumnę wypełnioną zasadowym tlenkiem glinu. Roztwór uzyskany po przejściu przez kolumnę zatężono przy użyciu wyparki rotacyjnej, a następnie polimer wytrącono heksanem i odsączono na lejku Schotta o gradacji porów G3. Pozytywny wynik przebiegu reakcji estryfikacji został potwierdzony za pomocą analizy elementarnej. Wykazała ona obecność bromu w polimerze w zakresie 1–2,3%.

Przykład 5. POLIMERYZACJA STYRENU – FORMOWANIE BLOKU PS (etap IV):

Kopolimeryzację ze styrenem metodą ARGET ATRP przeprowadzono w następujący sposób: we wstępnie odgazowanej w przepływie argonu kolbie o pojemności 50 ml umieszczono sfunkcjonalizowany atomem bromu PNIPAM, styren oraz DMF (stosunek objętościowy DMF do styrenu 1:1). Mieszaninę odgazowano w przepływie argonu przez 20 minut. Następnie dodano uprzednio przygotowany roztwór soli miedzi(II) i liganda rozpuszczonych w DMF. Niemał bezbarwną mieszaninę ponownie odgazowano w przepływie argonu przez 10 minut, po czym dodano uprzednio przygotowany i odgazowany roztwór 2-etyloheksanianu cyny(II) w DMF. Stosunek molowy PNIPAM do styrenu, halogenu miedzi(II), liganda i $\text{Sn}(\text{EH})_2$ był w przypadku wszystkich przeprowadzonych syntez taki sam 1:400:0,006:0,1:0,1. Reakcję prowadzono w temperaturze 90°C lub 110°C w różnych czasach, od 4 godzin do 45,7 godzin (Tabela 2). Mieszaninę reakcyjną mieszano przy użyciu mieszadła magnetycznego. Kopolimer wydzielono poprzez odparowanie rozpuszczalnika, następnie rozpuszczenie w THF i wytrącenie heksanem. Biały osad odsączono na lejku Schotta o gradacji porów G4. Przesącz po wytrąceniu heksanem zatężono przy użyciu wyparki rotacyjnej, a następnie wytrącono metanolem. Kopolimery uzyskane bezpośrednio z etapu IV zawierały domieszkę polistyrenu, która została usunięta poprzez przemywanie osadu za pomocą toluenu do momentów którym przesącz nie mętniał po dodaniu metanolu (nie zawierał już polistyrenu).

Zastosowanie układu katalitycznego składającego się z chlorku miedzi(II) oraz Me_6TREN pozwoliło uzyskać w temperaturze 110°C kopolimer, w którym blok polistyrenowy stanowił ok. 80% masy cząsteczkowej. Uzyskano wysoki stopień konwersji styrenu > 50%. Jednak rozrzut mas cząsteczkowych w uzyskanym kopolimerze okazał się być stosunkowo szeroki.

W przypadku zastosowania PMDETA kopolimeryzacja będzie wolniej i w połączeniu z CuCl_2 w temperaturze 90°C stopnie konwersji monomeru są wysokie już po 8 h prowadzenia reakcji. Wyznaczona z analizy SEG średnia masa cząsteczkowa wskazuje, że obydwa bloki są podobnej długości. Analiza widm NMR prowadzi do podobnych oszacowań. Przyjmując integrację dla sygnału o przesunięciu chemicznym 4,01 ppm (proton w grupie izopropylowej PNIPAM) jako 1, integracja dla sygnałów pochodzących od protonów w pierścieniu aromatycznym PS (5 protonów) oraz odejmując integrację dla -NH równą integracji dla protonów z grupy izopropylowej pozwala oszacować blok PNIPAM: blok PS = 1:0,7, a dla PNPS2 1:1.

Tabela 2. Warunki prowadzenia syntez kopolimerów typu PNIPAM-*block*-PS z zastosowaniem metody ARGET ATRP (temperatury prowadzenia reakcji, czas, stosowane układy katalityczne), uzyskane w wyniku tych reakcji stopnie konwersji monomeru (styrenu), liczbowo średnie masy cząsteczkowe uzyskanych kopolimerów i polimerów użytych do ich syntezy.

Kopolimer	Czas [h]	Temp. [°C]	Układ katalityczny	Konwersja ^a [%]	PNIPAM M _n [Da] ^b	PNIPAM- <i>b</i> -PS M _n [Da] ^b
PNIPAM- <i>b</i> -PS1	4	90	CuCl ₂ /PMDETA	10	2200	5200
PNIPAM- <i>b</i> -PS2	8	90	CuCl ₂ /PMDETA	28.4	2200	6500
PNIPAM- <i>b</i> -PS3	24	110	CuCl ₂ /Me ₆ TREN	54.8	5600	25400
PNIPAM- <i>b</i> -PS4	46	110	CuCl ₂ /PMDETA	37.5	5600	7500
PNIPAM- <i>b</i> -PS5	48	110	CuBr ₂ /bpy	38.7	4100	15200

^a wyznaczona za pomocą chromatografii gazowej,

^b wyznaczona za pomocą chromatografii SEC z zastosowaniem DMF z dodatkiem LiBr (1%) jako eluentu

Otrzymane kopolimery zostały scharakteryzowane metodą spektroskopii ¹H NMR, kalorymetrii różnicowej DSC w fazie stałej (Fig. 10) i w roztworach wodnych. (Fig. 11) oraz DLS (Fig. 12). Otrzymane wyniki potwierdziły strukturę otrzymanych kopolimerów oraz ich termoczule właściwości.

Widma ¹H NMR dla uzyskanych kopolimerów potwierdziły obecność bloku PNIPAM i bloku PS (Fig. 4), sygnał o przesunięciu chemicznym 4,01 ppm odpowiada protonowi w grupie izopropylowej PNIPAM, a szerokie sygnały w zakresie 6,57–7,26 ppm odpowiadają protonom w pierścieniu aromatycznym w bloku PS i protonom z grup amidowych.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.25-6.80, 6.75-6.25 szerokie sygnały (bs) NH należące do bloku PNIPAM i ArH należące do bloku PS; 4.01 (bs) CH(CH₃)₂ należący do bloku PNIPAM; 2.30-1.25 szerokie sygnały należące do łańcucha polimerowego PNIPAM i PS -CH₂-CH(R)-; 1.14 (bs) CH(CH₃)₂ należący do bloku PNIPAM.

Pomiary DSC w fazie stałej wykazały, że próbki kopolimeru składają się z dwóch bloków polimerowych, ponieważ obserwowano dwa przegięcia na krzywej pomiaru DSC. T_{g1} = 121,3°C odpowiada blokowi PNIPAM, a wartość ta jest zbliżona do wartości uzyskanej dla czystego PNIPAM, z kolei T_{g2} = 96,2°C odpowiada blokowi PS.

Pomiary DSC w roztworze wodnym pozwoliły na wyznaczenie temperatury przejścia fazowego dla kopolimeru PNIPAM-*block*-PS1 w zakresie temperatur TPF = 30,1–37,5°C. Zgodnie z przewidywaniami, są to wartości niższe niż dla próbki PNIPAM1. Zakres temperatur, w których zachodzi przejście fazowe jest znacznie szerszy niż dla próbki PNIPAM, co jest związane z szerszym rozrzutem mas cząsteczkowych kopolimeru w stosunku do homopolimeru użytego w drugim etapie polimeryzacji.

Metodą dynamicznego rozpraszania światła (DLS) zbadano roztwór wodny próbki PNIPAM-*block*-PS1 w temperaturze 25°C oraz 45°C (Fig. 12). W temperaturze 25°C, poniżej temperatury TPF kopolimeru PNIPAM-*block*-PS, zarejestrowano cząstki o średniej średnicy hydrodynamicznej 619,5 nm. Z kolei w temperaturze 45°C zarejestrowana średnia wielkość cząstek w badanej próbce wynosiła 297,4 nm. Zmniejszenie wielkości cząstek w temperaturze powyżej temperatury przejścia fazowego kopolimeru jest związane z kurczeniem się bloku PNIPAM, a przez to – zmniejszeniem objętości tworzonych przez kopolimer agregatów.

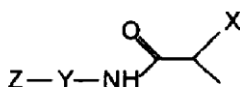
Po rozpuszczeniu otrzymanego kopolimeru PNIPAM-*block*-PS1 w wodzie pojawiła się piana (Fig 5) i zaobserwowano obniżenie się napięcia powierzchniowego wody, co wskazuje na jego amfifilowy charakter wynikający z obecności w jego cząsteczkach fragmentu hydrofobowego i hydrofilowego. Dzięki czemu otrzymany produkt może tworzyć w wodzie micelle i zachowywać się w podobny sposób jak surfaktanty.

Słowniczek stosowanych skrótów:

ATRP	– Atom Transfer Radical Polymerization
SFRP	– Stable Free Radical Polymerization
ARGET ATRP	– Activators Regenerated by Electron Transfer Atom Transfer Radical Polymerization
Bpy	– 2,2'-bipiryryna
CCP	– chlorek 2-chloropropionylu
DCM	– dichlorometan
DMF	– N,N-dimetyloformamid
EA	– etanoloamina
DLS	– Dynamiczne Rozpraszanie Światła
DSC	– Skaningowa Kalorymetria Różnicowa
Me ₆ TREN	– tri[(2-dimetyloamino)etylo]amina
NCPAE	– 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamid
PDI	– współczynnik polidispersji
PMDETA	– 1,1,4,7,7-pentametylodietylenotriamina
PNIPAM	– poli(N-izopropylakryloamid)
PS	– polistyren
Sn(EH) ₂	– 2-etyloheksanianu cyny(II)
TEA	– trietyloamina
TPF	– temperatura przejścia fazowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Inicjator polimeryzacji rodnikowej ATRP, posiadający grupę funkcyjną z podstawnikiem aktywnym w procesie polimeryzacji, **znamienny w tym**, że jest to inicjator dwufunkcyjny o wzorze



Y = -R

X = -Cl, -Br, -I

Z = -OH, -NH₂, -NHP, -COOH, -N₃, -NCS, -NCO

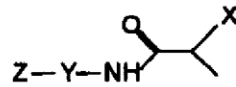
P-grupa zabezpieczająca, -R - grupa alkilowa, aryłowa lub alkiloaryłowa

- zawiera co najmniej dwie grupy funkcyjne przedzielone ugrupowaniem węglowodorowym Y, gdzie pierwsza grupa funkcyjna posiada podstawnik aktywny X, a druga grupa funkcyjna posiada grupę zabezpieczającą Z, którą można chemicznie modyfikować, takim samym lub innym podstawnikiem niż podstawnik aktywny X występujący w pierwszej grupie funkcyjnej.
2. Inicjator według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podstawnik aktywny X to podstawnik aktywny w procesie polimeryzacji ATRP, korzystnie podstawnik halogenowy, najkorzystniej chlorowy, bromowy lub jodowy.
 3. Inicjator według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podstawnik zabezpieczający Z to podstawnik nieaktywny w procesie polimeryzacji ATRP, lecz możliwy do podstawienia innymi grupami funkcyjnymi, korzystnie -OH, -NH₂, -NHP, -COOH, -N₃, -NCS, -NCO.
 4. Inicjator według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ugrupowanie węglowodorowe Z zawiera grupę amidową i łańcuch węglowodorowy R.
 5. Inicjator według zastrz. 1, **znamienny tym**, że należy do grupy związków organicznych obejmujących, sfunkcjonalizowane amidy alifatycznych i aromatycznych kwasów karboksylowych, korzystnie 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamid (NCPAE), N-(2-aminoetylo)-2-chloropropionamid, N-(2-aminoetylo)-2-bromopropionamid lub 2-bromo-N-(2-hydroksyetylo)propionamid.

6. Sposób otrzymywania inicjatora 2-chloro-N-(2-hydroksyetylo)propionamidu, NCPAE, **znamienny tym**, że etanoloaminę poddaje się reakcji acylowania za pomocą chlorku 2-chloropropionylu w obecności trietyloaminy (TEA), przy czym reakcję prowadzi się w atmosferze obojętnej, w temperaturze pokojowej, a pożądany związek otrzymuje się z wydajnością około 90%.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że w atmosferze obojętnej, do mieszaniny etanoloaminy i trietyloaminy w chlorku metylenu, korzystnie z nadmiarem etyloaminy, utrzymywanej w temperaturze 0°C–15°C, korzystnie 0°C, przy ciągłym mieszaniu, wkrapla się, roztwór chlorku 2-chloropropionylu w chlorku metylenu, korzystnie utrzymując znaczący nadmiar etanoloaminy w stosunku do chlorku 2-chloropropionylu, a następnie prowadzi się reakcję w temperaturze pokojowej przez 15–24 h, korzystnie 19 h, wyodrębnia otrzymany produkt za pomocą chromatografii kolumnowej i poddaje się rekrystalizacji.
8. Sposób syntezy niskodispersyjnych kopolimerów blokowych, z wykorzystaniem inicjatora polimeryzacji rodnikowej posiadającego grupę funkcyjną z podstawnikiem aktywnym w procesie polimeryzacji, **znamienny tym**, że wykorzystuje się dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji rodnikowej określony w zastrzeżeniach 1–5, a proces syntezy zawiera co najmniej cztery kluczowe etapy:
 - I polimeryzacja prowadząca do otrzymania BLOKU1 metodą z użyciem inicjatora dwufunkcyjnego,
 - II modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie I: dezaktywacja pierwszej terminalnej grupy aktywnej, którą wykorzystano w etapie I,
 - III modyfikacja polimeru uzyskanego w etapie II: aktywacja drugiej terminalnej grupy aktywnej, która była nieaktywna w etapie I, a będzie wykorzystana w etapie IV,
 - IV polimeryzacja prowadząca do otrzymania BLOKU2 z użyciem makroinicjatora uzyskanego w etapie IIIprzy czym:
 - mieszaninę reagentów obejmującą inicjator dwufunkcyjny, układ katalityczny, rozpuszczalnik i monomer pierwszego bloku umieszcza się w reaktorze, usuwa powietrze korzystnie poprzez zastosowanie przepływu gazu obojętnego, wprowadza się gaz obojętny (azot lub argon), ustala się temperaturę procesu, po czym inicjuje się reakcję polimeryzacji rodnikowej bloku pierwszego,
 - prowadzi się polimeryzację prowadzącą do formowania bloku pierwszego, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji dobiera się w zależności od planowanej długości tego łańcucha,
 - zatrzymuje się polimeryzację bloku pierwszego,
 - dezaktywuje się podstawnik aktywny pierwszej grupy funkcyjnej, korzystnie poprzez podstawienie go atomem wodoru,
 - aktywuje się drugą grupę funkcyjną dwufunkcyjnego inicjatora poprzez podstawienie podstawnika zabezpieczającego Z grupą funkcyjną posiadającą podstawnik aktywny X,
 - oddziela się produkt uzyskany w wyniku modyfikacji produktu polimeryzacji pierwszego bloku i umieszcza w reaktorze wraz z układem katalitycznym i monomerem drugiego bloku i rozpuszczalnikiem, usuwa się powietrze korzystnie poprzez zastosowanie przepływu gazu obojętnego, ustala się temperaturę procesu, po czym inicjuje się reakcję polimeryzacji rodnikowej bloku drugiego,
 - prowadzi się polimeryzację bloku drugiego, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji dobiera się w zależności od planowanej długości tego łańcucha,
 - zatrzymuje się polimeryzację bloku drugiego,
 - oddziela się produkt polimeryzacji, czyli kopolimer blokowy BLOK1-*block*-BLOK2.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że prowadzi się syntezę kopolimeru zawierającego blok PNIPAM oraz blok PS.
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że w pierwszej kolejności prowadzi się polimeryzację bloku PNIPAM, a następnie prowadzi się polimeryzację bloku PS, przy czym:
 - formowanie bloku PNIPAM prowadzi się z użyciem NIPAM jako monomeru, dwufunkcyjnego inicjatora z aktywną grupą chlorkową, korzystnie NCPAE, a reakcję prowadzi się w izopropanolu z użyciem CuCl/Me₆TREN jako układu katalitycznego, korzystnie w temperaturze pokojowej, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha pierwszego,

- zatrzymuje się polimeryzację bloku pierwszego PNIPAM poprzez wprowadzenie powietrza do układu reakcyjnego,
 - a otrzymane w ten sposób polimery poddawane są dehalogenacji, a następnie estryfikacji z użyciem bromku α -bromoizobutyrylu i trietyloaminy w bezwodnym THF,
 - nieaktywną grupę funkcyjną inicjatora połączonego z blokiem PNIPAM podstawia się bromem tworząc makroinicjator PNIPAM-Br,
 - formowanie bloku PS prowadzi się z użyciem styrenu jako monomeru, makroinicjatora PNIPAM-Br, $\text{CuCl}_2/\text{PMDETA}$ jako układu katalitycznego, $\text{Sn}(\text{EH})_2$ jako czynnika redukującego, a polimeryzację styrenu prowadzi się w DMF w podwyższonej temperaturze, korzystnie 90°C , przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha pierwszego,
 - zatrzymuje się polimeryzację bloku drugiego PS poprzez schłodzenie układu reakcyjnego do temperatury pokojowej,
 - oddziela się produkt polimeryzacji, czyli kopolimer blokowy PNIPAM-*block*-PS.
11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że w pierwszej kolejności prowadzi się polimeryzację bloku PS, a następnie prowadzi się polimeryzację bloku PNIPAM, przy czym:
- formowanie bloku PS prowadzi się z użyciem styrenu jako monomeru, dwufunkcyjnego inicjatora z aktywną grupą bromkową, a reakcję polimeryzacji prowadzi się w DMF, z użyciem $\text{CuBr}_2/\text{PMDETA}$ jako układu katalitycznego, podwyższonej temperaturze, korzystnie 90°C ,
 - zatrzymuje się formowanie bloku PS przez schłodzenie mieszaniny polimeryzacyjnej do temperatury pokojowej,
 - otrzymane polimery poddawane są dehalogenacji, a następnie estryfikacji z użyciem chlorku α -chloroizobutyrylu i trietyloaminy w bezwodnym THF,
 - nieaktywną grupę funkcyjną inicjatora połączonego z blokiem PS podstawia się chlorem tworząc makroinicjator PS-Cl,
 - formowanie bloku PNIPAM prowadzi się z użyciem NIPAM jako monomeru, makroinicjatora PS-Cl, $\text{CuCl}/\text{Me}_6\text{TREN}$ jako układu katalitycznego, $\text{Sn}(\text{EH})_2$ jako czynnika redukującego, a polimeryzację NIPAM prowadzi się w DMF w temperaturze pokojowej, przy czym czas prowadzenia polimeryzacji wynosi od kilku do kilkunastu godzin w zależności od planowanej długości łańcucha,
 - zatrzymuje się polimeryzację bloku drugiego PNIPAM poprzez wprowadzenie powietrza do mieszaniny polimeryzacyjnej,
 - oddziela się produkt polimeryzacji, czyli kopolimer blokowy PS-*block*-PNIPAM.
12. Sposób syntezy niskodispersyjnych homopolimerów, z wykorzystaniem inicjatora polimeryzacji rodnikowej posiadającego grupę funkcyjną z podstawnikiem aktywnym w procesie polimeryzacji, **znamienny tym**, że wykorzystuje się dwufunkcyjny inicjator polimeryzacji rodnikowej określony w zastrzeżeniach 1–5, a proces syntezy prowadzi się zgodnie ze sposobem określonym w zastrzeżeniach 8–11, przy czym syntezę polimeru kończy się na etapie syntezy pierwszego bloku lub prowadzi się syntezę dwóch bloków tego samego typu.

Rysunki



Y = -R

X = -Cl, -Br, -I

Z = -OH, -NH₂, -NHP, -COOH, -N₃, NCS, NCO

P-grupa zabezpieczająca, -R - grupa alkilowa, arylowa lub alkiloarylowa

Fig. 1

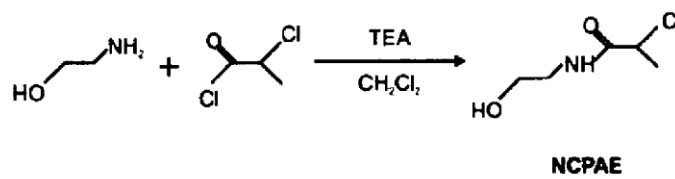


Fig. 2

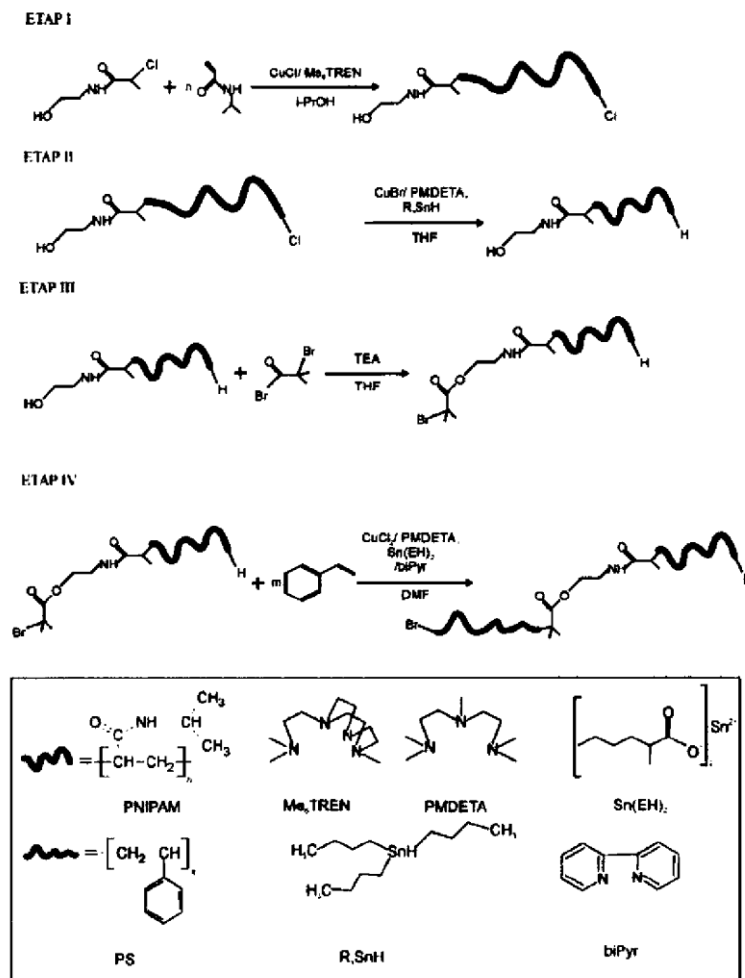


Fig. 3

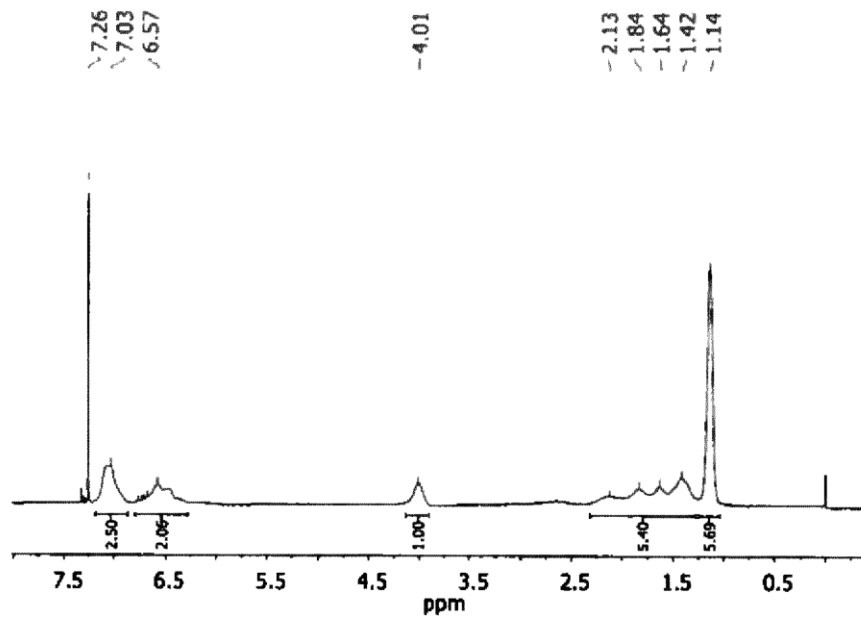


Fig. 4

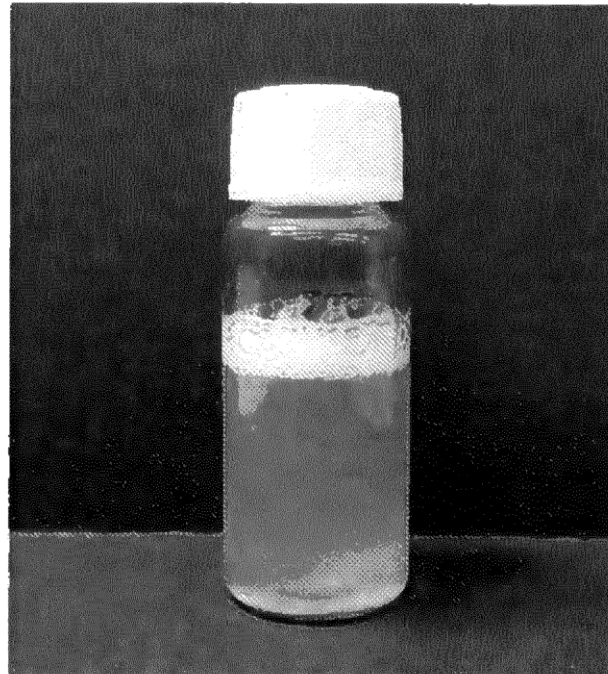


Fig. 5

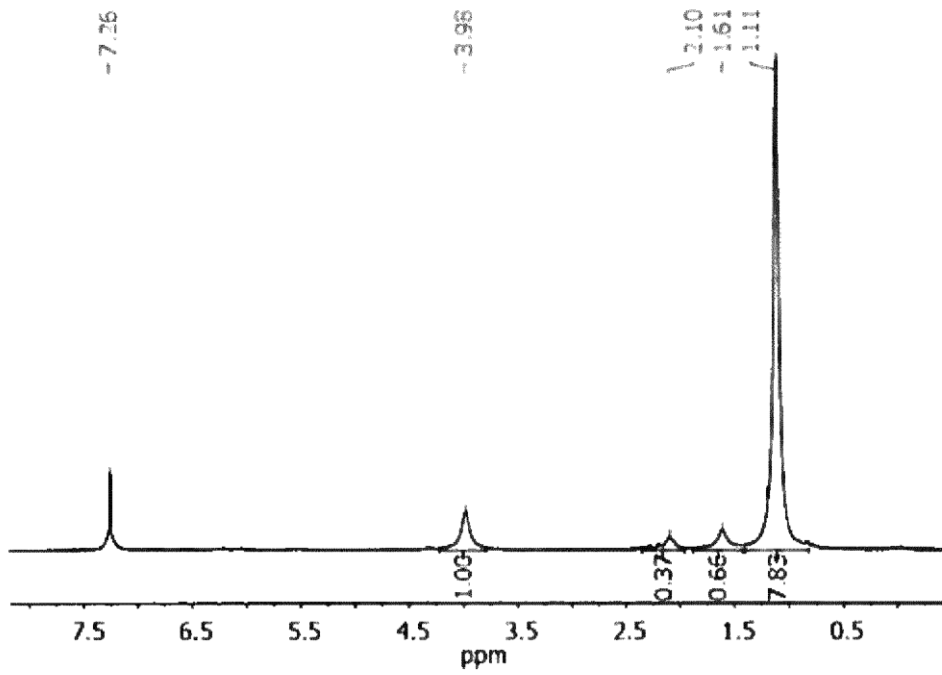


Fig. 6

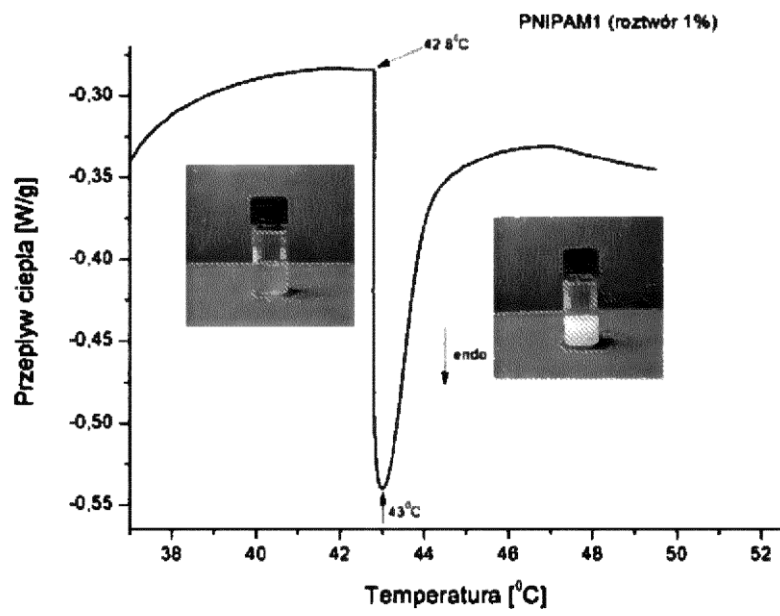


Fig. 7

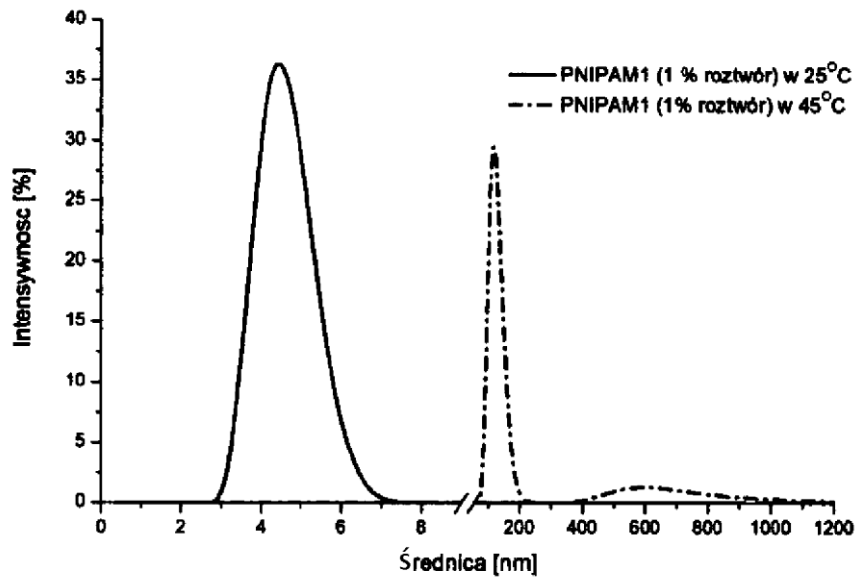


Fig. 8

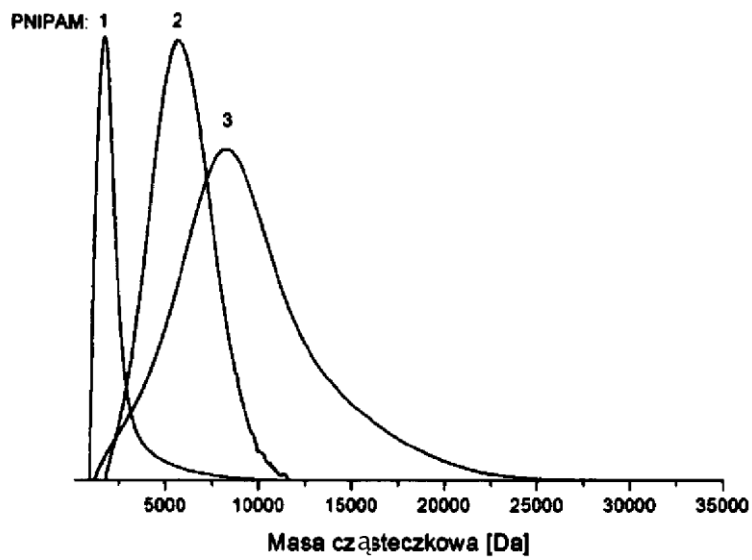


Fig. 9

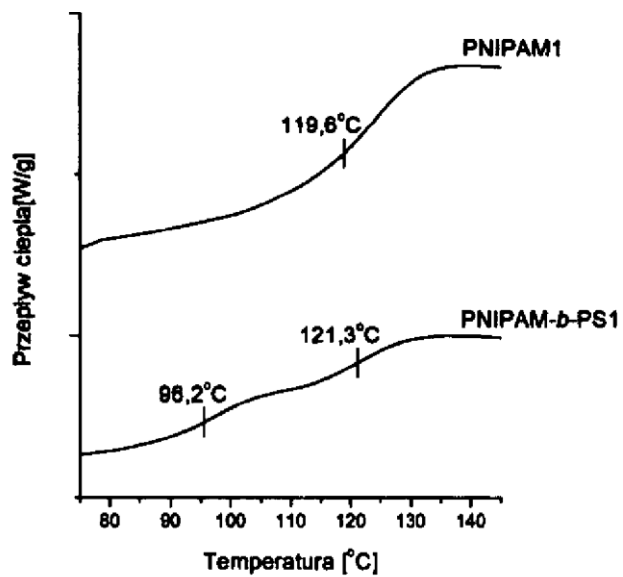


Fig. 10

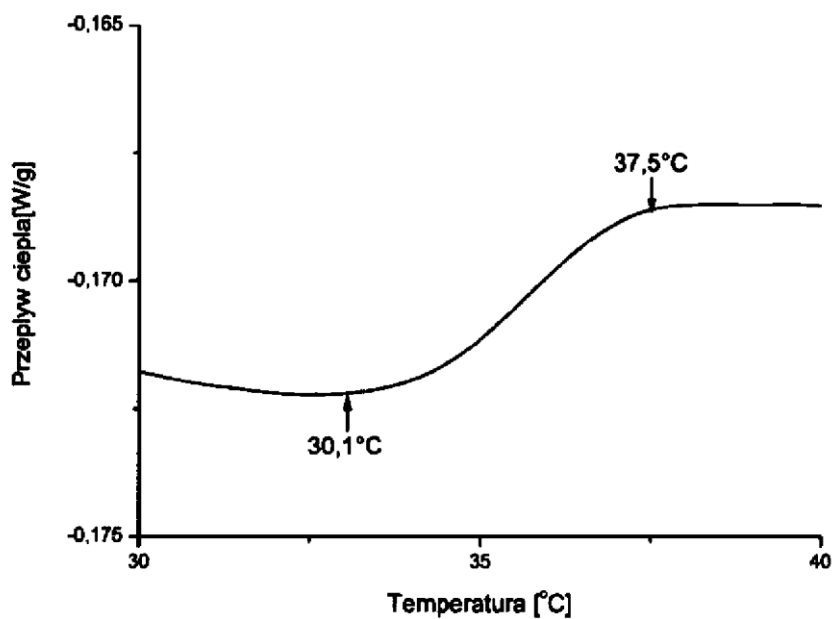
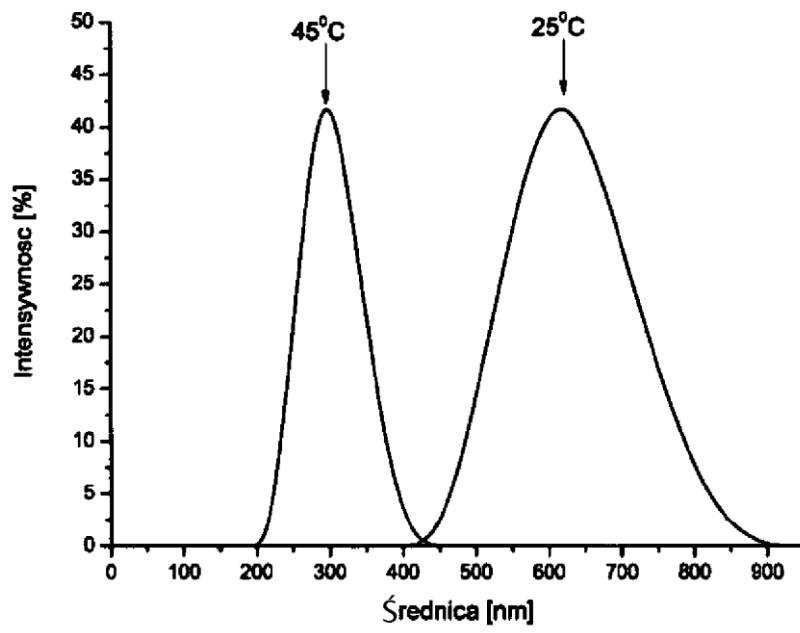


Fig. 11

**Fig. 12**